

# **RITUXIMAB, UNA OPCIÓN EN EL PÉNFIGO VULGAR REFRACTARIO A TRATAMIENTO REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

## **RITUXIMAB, AN OPTION IN REFRACTORY PEMPHIGUS VULGARIS A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE.**

José Luis Zaldivar Fujigaki<sup>1\*</sup>, Maribel Martínez Flores<sup>2</sup>, Lucía Achell Nava<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>Residente de 2do año de Dermatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

<sup>2</sup>Medico adscrito al servicio de Dermatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

<sup>3</sup>Profesor adjunto del curso de especialidad de Dermatología, Facultad de Medicina, UNAM.

\*Correspondencia: José Luis Zaldivar Fujigaki, [jl\\_fujigaki@hotmail.com](mailto:jl_fujigaki@hotmail.com). Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Félix Cuevas 540, Col del Valle Sur, Benito Juárez, 03100 Ciudad de México, CDMX.

### **RESUMEN**

El pénfigo vulgar constituye el 80% de los pénfigos. Se caracteriza por la presencia de ampollas flácidas, zonas de despitelización y signo de Nicolsky positivo, acompañada de intenso dolor.

Presentamos el caso de un paciente masculino de 43 años de edad con pénfigo vulgar que presenta un cuadro clínico característico, se realizó el diagnóstico por medio de la clínica y la biopsia y se dio tratamiento inicial con prednisona, con evolución irregular, que amerito tres hospitalizaciones, siendo tratado en la última con una combinación de rituximab y prednisona, presentando una mejoría clínica del 100% la cual se mantuvo después de un año de seguimiento.

**PALABRAS CLAVE:** pénfigo vulgar, rituximab, prednisona.

### **ABSTRACT**

Pemphigus Vulgaris constitutes 80% of pemphigus. It is characterized by the presence of flaccid blisters, areas of erosive lesions, and Nikolsky sign, accompanied by intense pain.

A 43-year-old male patient with Pemphigus Vulgaris with a characteristic clinical case, diagnosed by biopsy and clinical presentation, treated initially with prednisone, presented an irregular evolution, that required three hospitalizations, being treated in the last one with a combination of rituximab and prednisone, and a clinical improvement of 100% maintained over a year after the follow-up.

**KEYWORDS:** pemphigus vulgaris, rituximab, prednisone.

## **ANTECEDENTES**

El pénfigo es una enfermedad ampollosa de etiología autoinmune, que se manifiesta en la piel por la presencia de vesículas, ampollas y lesiones en cavidad oral, existen tres grandes grupos de pénfigo: vulgar (subtipo vegetante), foliáceo (subtipo endémico y eritematoso) y paraneoplásico<sup>1,2</sup>.

El pénfigo vulgar es el tipo más prevalente en un 80% de los casos de pénfigo, sin embargo, no tiene distribución geográfica o étnica exclusiva, afecta ambos sexos con ligero predominio en mujeres (1.6:1), su frecuencia varía de 0.5 a 3.2 por 100,000 habitantes por año, con una incidencia anual <0.76<sup>2,4,5</sup>. En México la mortalidad es del 8-10%<sup>6</sup> siendo las causas más frecuentes reportadas la neumonía y sepsis<sup>2</sup>.

Su etiopatogenia es por autoanticuerpos IgG contra la desmogleína 1 y 3 (50-60%)<sup>3</sup>, mientras que los disparadores son multifactoriales: factores genéticos, ambientales, infecciosos, medicamentos, químicos, alimentos, agentes físicos y estrés<sup>1</sup>.

El diagnóstico se confirma mediante inmunofluorescencia directa o indirecta con depósito de IgG en el espacio intercelular de la epidermis o anticuerpos anti-desmogleína en suero<sup>7</sup>. La presentación clínica es con afección de mucosas y en piel con ampollas flácidas en zonas de flexión, cara, piel cabelluda y extremidades, con signo de Nikolsky positivo<sup>2,7</sup>.

Tradicionalmente la terapia estándar se considera una combinación de glucocorticoides con inmunosupresores<sup>8</sup>, en caso de falla al tratamiento, la literatura ha descrito otros tipos de terapias como ciclofosfamida, inmunoglobulina, metotrexato, plasmaféresis o cambio de plasma<sup>9</sup>. En los últimos estudios, la terapia multidroga ha demostrado menores recaídas y la combinación prednisona/rituximab ha sido igual de eficaz que la terapia tradicional y con menos efectos adversos<sup>10</sup>.

El objetivo de este trabajo es demostrar la eficacia de rituximab como una opción terapéutica segura en pacientes con pénfigo vulgar resistente a esteroides.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Masculino de 43 años, fotógrafo, originario de ciudad del Carmen, Campeche, con antecedente de hepatitis viral a los 14 años, dengue en 2012 y chikungunya en 2014, sin enfermedades crónico-degenerativas ni alergias. Inició su padecimiento en junio de 2018, al presentar múltiples ampollas y vesículas de contenido seroso con halo eritematoso perilesional y afección de mucosa oral, por lo cual, se ingreso en julio de 2018 realizándose biopsia con reporte de dermatitis de interfase tipo degeneración vacuolar con acantolisis suprabasal, diagnosticándose pénfigo vulgar paraneoplásico, se hacen estudios de extensión para descartar pénfigo paraneoplásico y se estableció el tratamiento con prednisona 60 mg con lo cual hubo mejoría.

Durante su evolución, presentó exacerbación del cuadro en noviembre de 2018 con múltiples ampollas diseminadas a todo el cuerpo que alterna con costras hemáticas y zonas de despitelización, tratado por un médico particular con ceftriaxona y valganciclovir desconociéndose la dosis, sin mejoría, por lo cual se ingresó en enero de 2019 con presencia de leucocitosis ( $11,270 \text{ cel/mm}^3$ ) con infección de tejidos blandos como foco de infección aparente, se encontró IgM positiva para CMV, dando manejo con valganciclovir (900 mg/día vía oral), ciprofloxacino (500 mg/bid), aciclovir (400 mg/día vía oral), durante su internamiento cursó con trastorno adaptativo con ansiedad el cual ameritó manejo médico con lorazepam (2 gr/día vía oral); se indicó tratamiento para el pénfigo con prednisona (90 mg/día vía oral) y azatioprina (100 mg/día vía oral), ante falta de respuesta se agregó al manejo inmunoglobulina (90 gr, 6 gr cada 8 horas intravenosa) y se egresa a los 54 días de estancia hospitalaria aún con presencia de algunas lesiones, con el siguiente esquema de tratamiento ambulatorio: betametasona tópica, prednisona (100 mg/día vía oral) y azatioprina (150 mg/día vía oral); en julio, durante el seguimiento se inició reducción de esteroide cada 15 días hasta llegar a 75 mg.

En octubre de 2019 presentó nueva recaída manifestándose con una dermatosis diseminada a piel cabelluda, tórax, espalda, genitales, glúteos, extremidades superiores e inferiores y mucosas caracterizada por la presencia de múltiples ampollas flácidas, de contenido seroso, las cuales alternan con múltiples zonas de despitelización, signo de Nikolsky positivo, sangrado activo y múltiples costras serosas y hemáticas (Figura 1), por lo cual se hospitalizó y se estableció manejo inicial con prednisona (75 mg/día vía oral), azatioprina (100 mg/día vía oral), agregándose rituximab 2 dosis de 1 gr intravenoso, con 7 días de diferencia entre cada dosis y al mes se aplicó la tercera dosis (700 mg), se administró premedicación 30 minutos antes de cada infusión de rituximab con: hidrocortisona (100 mg intravenoso), paracetamol (1gr vía oral) y difenhidramina (20 mg intravenosa). Durante su internamiento la afección oftálmica fue tratada con 1 gota cada 4 horas de tobramicina y dexametasona, se realizó urocultivo positivo para *Enterococcus spp*, cultivo de escara positivos para *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus*, cultivo de punta de catéter con *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, manejado con ceftazidima (1 gr/tid intravenosa), ciprofloxacino (400 mg/bid intravenosa) y clindamicina (900 mg/tid intravenosa). Se detectó hipocalcemia tratada con restitución intravenosa, osteopenia manejada con suplementación de vitamina D vía oral y miopatía proximal tratada con terapia física. A partir de la primera semana posterior al inicio de la terapia biológica el paciente presentó una rápida reepitelización, y se inició disminución de la dosis de esteroide a los 20 días, y durante la tercera semana tuvo un brote de actividad con Nikolsky positivo que duró dos días. Posteriormente, presentó una evolución favorable egresándose al paciente a los 43 días con prednisona (45 mg/día vía oral) y azatioprina (100 mg/día vía oral), se dio seguimiento al mes de su egreso con mejoría total (Figura 2) y se disminuyó la prednisona (40 mg/día vía oral) y azatioprina (75 mg/día vía oral).

Se programó para dosis de rituximab, sin embargo, por cuestiones de pandemia por SARS-Cov 2 se suspendió su dosis de continuidad, y se dio seguimiento por videollamada siendo el último en enero de 2021, reportando el paciente haber padecido infección por SARS-Cov 2 en mayo de 2020, sin presentar complicaciones, durante el seguimiento se disminuyó de forma gradual la prednisona hasta el momento actual con 5 mg/día vía oral, sin presentar ninguna recaída de la enfermedad (Figura 3).

## **RESULTADO**

El diagnóstico de pénfigo vulgar se realizó con base en los antecedentes y la presentación clínica, y apoyado con las características histológicas del paciente excluyendo otras causas de enfermedad ampollosa como pénfigo paraneoplásico y farmacodermias.

El paciente fue clasificado como pénfigo severo dada la extensión y el involucro de mucosas y de la región genital, siendo refractario al tratamiento debido a la recaída en un periodo de tiempo corto a pesar del tratamiento con esteroide a dosis elevadas y uso de medicamentos de segunda línea como inmunoglobulina intravenosa<sup>11</sup>; el paciente presentó una evolución tórpida con recaídas, por lo cual en su último internamiento y acorde a los beneficios reportados en la literatura se decide realizar una terapia combinada de rituximab/prednisona logrando una mejoría del 100% de forma rápida, la cual se mantuvo a lo largo del tiempo y con menor tasa de efectos adversos mejorando la calidad de vida del paciente.

## **DISCUSIÓN**

Tradicionalmente, los esteroides han sido la primera línea de tratamiento para el pénfigo vulgar, sin embargo, su uso crónico favorece la presencia de múltiples efectos adversos dentro de los cuales encontramos: aumento del apetito, del peso, una distribución adiposa periabdominal, dispepsia, insomnio, depresión, euforia, confusión, facie cushingoide, mayor riesgo de infecciones, cataratas, glaucoma, osteoporosis, insuficiencia suprarrenal aguda, atrofia en piel, formación de estrías, miopatía proximal, alteraciones en la cicatrización, en la presión arterial y en los niveles de glucosa<sup>12</sup>, varios de los cuales se presentaron en nuestro paciente disminuyendo su calidad de vida, por lo cual se puede optar por otras opciones terapéuticas como el uso de rituximab, el cual se ha reportado con menores efectos adversos y mayor tasa de remisión de la enfermedad<sup>10</sup>.

En los últimos años, ha habido numerosas publicaciones haciendo referencia acerca del uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, como primera línea de tratamiento, por lo cual el grupo de trabajo sobre enfermedades ampollosas autoinmunes de la Academia Europea de Dermatología y Venereología, realizó una actualización estableciendo como manejo de primera línea: rituximab (2 infusiones de 1 gr con dos semanas de separación) con o sin prednisona oral (0.5-1 mg/kg/día) o prednisona (0.5-1.5 mg/kg/día) con o sin azatioprina (1-2.5 mg/kg/día) o micofenolato de

mofetilo (2 gr/día); como segunda línea: ciclofosfamida (50 mg/día); metotrexato y ciclosporina ya no se recomiendan<sup>11</sup>.

En el contexto mundial que se está viviendo de pandemia, el uso de agentes que disminuyan las células B aumentan el riesgo de infección por Covid-19 en 2.6 veces, sin embargo, reportes indican que el agregar rituximab no aumenta la tasa de contagio viral en comparación con el uso de esteroides solos<sup>13</sup>; por otro lado, el efecto del rituximab puede durar al menos un año y hasta 7 años, y las personas que recibieron rituximab pueden tener un curso más prolongado o severo de la enfermedad comparado con personas sanas, debido a la imposibilidad de la producción de células plasmáticas específicas contra el Covid-19<sup>13</sup>.

La guía propuesta por el grupo de trabajo sobre enfermedades ampollosas autoinmunes de la Academia Europea de Dermatología y Venereología recomienda que no se suspenda o se reduzca el tratamiento esteroideo sistémico a menos que haya alguna razón específica para ello y sugieren reducir la dosis en pacientes que cursen con infección por Covid-19<sup>14</sup>, algunos autores han sugerido disminuir la dosis a la mínima efectiva durante la pandemia<sup>15</sup>. En relación al uso de inmunosupresores las opiniones son controversiales, mientras algunos recomiendan mantenerlos, otros sugieren suspenderlos en pacientes confirmados de infección por Covid-19<sup>14,15</sup>. En cuanto al uso de rituximab en el tratamiento de pénfigo vulgar durante la pandemia de Covid-19, se ha propuesto que se puede posponer de forma temporal para retrasar el pico inmunosupresor durante el pico de incidencia de la pandemia, y se debe de valorar el riesgo-beneficio vs la terapia inmunosupresora tradicional con esteroides, así como también considerar el riesgo de la enfermedad vs el riesgo de terapia con rituximab<sup>14</sup>.

Podemos concluir que el tratamiento combinado con rituximab/prednisona aumenta la velocidad de curación con menos efectos adversos que las dosis de esteroides y con un tiempo de duración libre de enfermedad superior al año.

## REFERENCIAS

1. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, et al. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000). *Int J Dermatol*. 2006 Feb;45(2):103-5.
2. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018 Apr;66(2):255-270.
3. Ishii N, Maeyama Y, Karashima T, et al. A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11-year retrospective study (1996-2006). *Clin Exp Dermatol*. 2008 Aug;33(5):641-3.
4. Rangel Gamboa EL, Vega Memije ME, Campos Macías P, et al. Pénfigo vegetante: un caso con afección genital exclusiva. *DermatologíaCMQ*2007;5(3):158-161.

5. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173:683-91.
6. Tirado Sánchez A, Ponce Olivera RM, Montes de Oca Sánchez G, et al. Pénfigo vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad. *Dermatología Rev Mex* 2006;50:50-53.
7. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, et al. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol* 1999;38: 351–356.
8. Ruocco E, Baroni A, Wolf R, Ruocco V. Life-threatening bullous dermatoses: Pemphigus vulgaris. *Clin Dermatol.* 2005 May-Jun;23(3):223-6.
9. Popescu IA, Statescu L, Vata D, et al. Pemphigus vulgaris - approach and management. *Exp Ther Med.* 2019 Dec;18(6):5056-5060. doi: 10.3892/etm.2019.7964. Epub 2019 Aug 30.
10. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, et al. French study group on autoimmune bullous skin diseases. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet.* 2017 May 20;389(10083):2031-2040.
11. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Sep;34(9):1900-1913.
12. Grennan D, Wang Sheila. Steroid Side Effects. *JAMA.* 2019; 322(3):282-282.
13. Uzuncakmak TK, Özkoca D, Askin O, Kutlubay Z. Can rituximab be used in the treatment of pemphigus vulgaris during the COVID-19 pandemic?. *Dermatologic Therapy.* 2020;e14647.
14. Elmas ÖF, Demirbaş A, Türsen Ü, Atasoy M, Lotti T. Pemphigus and COVID-19: Critical overview of management with a focus on treatment choice. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14265.
15. Shakshouk H, Daneshpazhooh M, Murrell DF, Lehman JS. Treatment considerations for patients with pemphigus during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):e235-e236.



**Figura 1.** (Zaldivar-Fujigaki) Fotos de ingreso en noviembre 2019 con presencia de múltiples zonas de despitelización, ampollas flácidas, costras serosas y hemáticas.



**Figura 2.** (Zaldivar-Fujigaki) Consulta a su egreso en enero 2020 apreciándose múltiples zonas de cicatrización que alternan con maculas hiperocrómicas, sin presencia de lesiones.



**Figura 3.** Última consulta por videollamada enero 2021 identificando algunas zonas de máculas residuales.